

US Patent Application based on PCT/EP2004/006800

"SAMPLE HOLDING DEVICE AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF"

**Summary of DE 43 18 089**

DE 43 18 089 discloses a system for automatic taking samples, providing samples and preparing samples for analysis of solid or liquid samples comprising a sample carrier and a processing device for the sample carrier. The sample carrier comprises a tape (see Fig. 1) with a perforation (1) and a plurality of bags (3, 6) for receiving the samples. According to claim 1 of DE 43 18 089, the tape and the bags have an elasticity so that the tape with empty or partially filled bags can be coiled up and transported by the setting device.

DE 43 18 089 does not disclose a bundle of hose-shaped flexible sample chambers being connected with a holding device comprising a plurality of holding frames.



DEUTSCHES  
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 43 18 089.2  
22 Anmeldetag: 1. 6. 93  
43 Offenlegungstag: 8. 12. 94

DE 43 18 089 A 1

71 Anmelder:  
Wildanger, Hans-Jörg, 66333 Völklingen, DE

72 Erfinder:  
gleich Anmelder

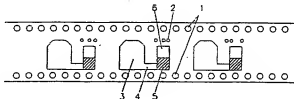
54 System zur automatischen Probennahme, Probenbereitstellung und Probenvorbereitung flüssiger und fester Proben

57 Die Probennahme, Probenbereitstellung und Probenvorbereitung flüssiger und fester Proben in automatischen Analysesystemen erforderte bisher hohe Investitionen, einen großen Platzbedarf und einen hohen Anteil an manueller Tätigkeit. Durch das neue System sollen Investitionen, Platzbedarf und Arbeitsaufwand wesentlich verringert werden.

Es wird ein System bestehend aus Probenträger und Handhabungsautomat verwendet, wobei als Probenträger ein Band mit eingeformten Beuteln verwendet wird.

Band und Beutel weisen eine ausreichende Elastizität auf, so daß das Band platzsparend aufgerollt sowie einfach durch den Handhabungsautomat transportiert werden kann. Durch Kraftausübung auf den Beutel (3 und 6) wird die Zerkleinerung und Auflösung fester Proben, die Verdünnung und Vermischung flüssiger Proben oder der Transport der Flüssigkeit ermöglicht. Hilfsmittel für die Probenbehandlung wie z. B. Filter (5) können in das Band integriert werden.

Das neue System kann zur automatischen Probenvorbereitung für die Gehaltsbestimmung von festen Arzneiformen verwendet werden.



DE 43 18 089 A 1

Es ist bekannt, Probenahme, Probenbereitstellung und Probenvorbereitung flüssiger und fester Proben für die chemische Analytik zu automatisieren.

Dabei werden bei der Probenahme die Proben in starre Behälter, z. B. aus Glas, abgefüllt. Diese Probenbehälter sind meist in runden oder rechteckigen Gestellen oder in einer Kette untergebracht. Durch geeignete Vorrichtungen werden Probenbehälter oder Probenvorbereitung bewegt und die Probe in das jeweilige Probengefäß abgefüllt.

Bei der Probenbereitstellung werden ähnliche Systeme verwendet.

Bei flüssigen Proben, die keiner Probenvorbereitung mehr bedürfen, erfolgt der Transport der Probengefäße bzw. des Entnahmesystems mit mehreren meist elektrisch angetriebenen Achsen. Das Entnahmesystem saugt die Probe entweder an oder fördert die Probe mit einem Überdruck, der entweder durch Einleiten eines Gases oder durch Eindringen des passend geformten Deckels erzeugt wird. Aufwendigere Systeme, die auch Probenvorbereitungsschritte vornehmen können, arbeiten zum Teil ebenfalls mit einem in mehreren Koordinaten verfahrenen Arm. Für die Handhabung fester Proben mit umfangreicher Probenvorbereitung werden oft Laborroboter mit meist 5 bis 7 Achsen eingesetzt.

Bei diesen Systemen ist allerdings insbesondere zur Durchführung von Probenvorbereitungsschritten außer dem aufwendigen Handhabungssystem eine große Arbeitsfläche zur Bereitstellung der Proben, der Hilfsgefäße für verschiedene Behandlungsschritte und der sonstigen erforderlichen Hilfsmittel wie z. B. Einmalfilter nötig. Da die vom Handhabungssystem erreichbare Arbeitsfläche begrenzt ist, sind oft aufwendige Speichervorrichtungen für die Hilfsmittel erforderlich. Die Zerkleinerung fester Proben erfordert eine aufwendige und nicht immer zufriedenstellende Reinigung des Zerkleinerungswerkzeugs. Hilfsgefäße müssen oft von Hand bereitgestellt sowie nach Gebrauch entleert und gespült werden.

Der im Patentanspruch 1 angegebenen Erfindung liegt das Problem zugrunde, die automatischen Probenahme, Probenbereitstellung und Probenvorbereitung zu vereinfachen und zu verbilligen und den Arbeitsaufwand zu verringern.

Dieses Problem wird durch die im Patentanspruch 1 aufgeführten Merkmale gelöst.

Die mit der Erfindung erzielten Vorteile bestehen insbesondere darin, daß der Platzbedarf zur Bereitstellung von Proben, Probenbehältern und gegebenenfalls Hilfsmitteln sowie der apparative Aufwand vor allem bei der Probenvorbereitung wesentlich verringert werden. Es kann eine sehr große Anzahl von Proben gesammelt bzw. bereitgestellt werden. Die Zerkleinerung von festen Proben ist ohne Verschmutzung des Zerkleinerungswerkzeugs möglich. Durch den einmaligen Gebrauch des kostengünstig herstellbaren Bandes entfallen Verunreinigungsgefahr durch unsaubere Gefäße und Reinigungsaufwand.

Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den Patentansprüchen 2 bis 9 angegeben.

In Patentanspruch 2 wird die Gestaltung der Beutel zur weiteren Behandlung der Probe z. B. durch in das Band eingearbeitete Filter beschrieben, die dadurch ebenfalls einfach bereitgestellt werden.

In Patentanspruch 3 wird dargelegt, wie auf einfache Weise ein Ventil im Kanal zwischen zusammengehöri-

gen Beuteln realisiert werden kann. Damit kann z. B. der Weg durch einen Filter erst nach Homogenisierung der Lösung freigegeben werden, so daß die filtrierte Lösung dieselbe Konzentration wie die Rohlösung aufweist.

Die Patentansprüche 4 u. 5 beschreiben zwei Möglichkeiten, die in den Beuteln enthaltene Flüssigkeit mit einer für viele Einsatzbereiche ausreichenden Genauigkeit dosiert abzugeben.

Im Patentanspruch 6 wird eine einfache Möglichkeit zur Entnahme von Flüssigkeit aus dem verschlossenen Beutel beschrieben. An dem Beutel sind keine besonderen Vorkehrungen nötig, was die Herstellung des Bandes vereinfacht.

Im Patentanspruch 7 wird angegeben, wie der teilentleerte Beutel wieder verschlossen werden kann.

Mit der in Patentanspruch 8 angegebenen Hilfsvorrichtung ist das Befüllen des auf einer Seite offenen Beutels problemlos möglich.

Patentanspruch 9 beschreibt die einfache photometrische Messung im geschlossenen Beutel.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung für die Bevorratung und Probenvorbereitung zur Wirkstoffgehaltsbestimmung von Tabletten wird im folgenden näher beschrieben.

Fig. 1 zeigt einen der vielen identischen Abschnitte des für diese Aufgabe verwendeten Bandes.

Die beiden Perforationen 1 dienen zur Erleichterung des Transports und als Bezug für die Lage der einzelnen Teile des Beutelsystems und die Kodierung 2. Die Kodierung dient zur Erkennung des Beutelanfangs und zur Zuordnung der einzelnen Beutel des Bandes zu den eingegebenen Proben nach einer Störung wie z. B. einem Stromausfall, bei dem die gespeicherte Information über die exakte Position des Bandes verloren gehen kann.

Der große, nach oben offene Auflösebeutel 3 dient zur Aufnahme von jeweils einer Tablette. Die Tablette wird in diesem Beutel zerkleinert, dann wird Lösungsmittel zugefügt und die löslichen Komponenten herausgelöst. Während dieser Arbeitsschritte wird der Kanal 4 durch Aufdrücken eines beweglichen Stempels abgeschlossen.

Der eingeschweißte Filter 5 hält unlösliche Bestandteile der Tablette zurück, wenn die Lösung in den bis auf den Filteransatz allseitig geschlossenen Aufnahmebeutel 6 gedrückt wird. Dort wird die filtrierte Lösung durch Einstechen einer Hohlzahn entnommen, nachdem das Füllen dieses Beutels durch die Bewegung einer leicht angedrückten Tastplatte festgestellt wurde.

Fig. 2 zeigt den Aufbau des Handhabungsautomaten. Von einer Vorratsrolle 1 wird das Band 2 durch die Arbeitsstationen auf eine Aufwickelrolle 3 geführt. Die einzelnen Arbeitsstationen sind jeweils um einen Abschnitt des Bandes versetzt angeordnet, so daß die Arbeitsstationen die Bearbeitungsschritte an den aufeinanderfolgenden Proben parallel durchführen.

Nach dem Ablauf eines jeden Arbeitsschrittes wird das Band mit den Beuteln einen Abschnitt weiterbefördert.

Den Transport und die exakte Positionierung des Bandes besorgen zwei über einen Zahnriemen miteinander verbundene, elektrisch angetriebene Stachelwalzen 3 sowie der Kodeler 4.

Die gesamte Steuerung der Anlage erfolgt über einen in der Zeichnung nicht dargestellten Steuerrechner mit entsprechender Peripherie.

An der Aufgabestation 5 werden die beiden Seitenwände des Auflösebeutels mit Vakuumsaugnapfen aus-

einandergezogen und die Tablette von Hand in den Auf-  
lösebeutel eingelegt. Anschließend wird das Band um  
einen Abschnitt weitergeführt. Während die Tabletten  
eingefüllt werden, sind die nachfolgenden Arbeitsstationen  
inaktiv und lassen das Band ungehindert zur Auf-  
wickelrolle durch. So kann eine große Anzahl von Ta-  
bletten bereitgestellt werden, wobei jeweils Daten zur  
Identifizierung der Tabletten am Datensystem eingege-  
ben werden. Gegebenenfalls können die Tabletten vor  
dem einlegen in die Beutel noch gewogen werden, wo-  
bei die Wägedaten automatisch in das Datensystem  
übertragen werden. Da jedoch bei Tabletten der Wirk-  
stoffgehalt pro Tablette bestimmt werden muß, ist diese  
Wägung nicht unbedingt erforderlich.

Wenn alle Tabletten bereitgestellt sind, wird der automa-  
tische Ablauf gestartet. Zu Beginn wird das Band mit den  
Tabletten auf die Vorratsrolle zurückgespult, so daß  
sich der Auflösungbeutel mit der ersten Tablette in der  
Zerkleinerungsstation 6 befindet. Dort wird die Tablette  
durch Zusammenpressen des Beutels mit zwei harten,  
glatten Stahlplatten zerkleinert, um ein schnelleres Lö-  
sen der löslichen Bestandteile in der nachfolgenden Lö-  
sestation zu erreichen.

In der Lösestation 7 wird der Kanal zum Filter mit  
einem Stempel verschlossen. Dann wird mit einer Do-  
sierspritzeneinheit 8 die benötigte Lösungsmittelmenge  
in den Auflösungbeutel eingefüllt, wobei wieder die beiden  
Seitenwände auseinandergezogen werden. Danach wird  
der Beutelinhalt durch Durchwalzen mit einem Rollen-  
satz homogenisiert und anschließend der Kanal zum  
Filter wieder freigegeben.

In der Filtrier- und Entnahmestation 9 wird der Auflö-  
sebeutel oben durch einen seitlich aufgedruckten Stem-  
pel verschlossen und anschließend der Beutelinhalt  
durch Andrücken einer seitlichen Druckplatte durch das  
Filter gedrückt. Dabei stützt sich der Beutel an einer  
feststehenden Widerlagerplatte ab. Wenn der Aufnahme-  
beutel ausreichend gefüllt ist, wird die Hohlzylinder-  
einstechen. Die gefüllte Lösung fließt durch den im Auf-  
nahmebeutel herrschenden Druck durch die ange-  
schlossene Leitung 11 durch die an einem HPLC-Ein-  
spritzventil angeschlossene Probenschleife 12. Wenn ein  
genügend großes Spülvolumen durch die Probenschlei-  
fe geflossen ist, was durch die Bewegung der Druckplat-  
te kontrolliert wird, wird das Einspritzventil umgeschal-  
tet und die HPLC-Analyse beginnt. Gegebenenfalls  
kann die HPLC-Analyse wiederholt werden.

Wenn keine Lösung mehr benötigt wird, werden Na-  
del und Druckplatte zurückgezogen und das Band kann  
weitertransportiert werden. An der Entleerstation 10  
werden beide Beutel aufgestochen und die restliche  
Flüssigkeit durch Durchziehen des Bandes zwischen  
zwei Walzen herausgequetscht, so daß das Band ohne  
Probleme auf der Aufwickelrolle platzsparend aufge-  
rollt werden kann. Die auslaufende Lösung wird einem  
Abfallbehälter 13 zugeführt.

Alternativ zur HPLC-Analyse der Tabletteninhalts-  
stoffe kann eine spektralphotometrische Analyse durch-  
geführt werden. Dazu wird der Aufnahmebeutel wie  
vorher beschrieben mit der filtrierten Lösung gefüllt.  
Dann werden die beiden Lichtleiterendstücke eines  
Lichtleiterphotometers auf den gefüllten Entnahmebeu-  
tel aufgesetzt und so zusammengedrückt, daß noch eine  
kleine Flüssigkeitsschicht durchstrahlt wird. Anschlie-  
ßend wird ein Nullabgleich durchgeführt bzw. der Null-  
wert für die spätere Berechnung der Absorption gespei-  
chert. Nun werden die Lichtleiterendstücke auseinan-  
dergezogen, wobei die unter Druck stehende Beutel-

wand weiter an den Endstücken anliegt, so daß eine  
größere Schichtdicke durchstrahlt wird. Der nun gemessene  
Absorptionswert, eventuell abzüglich des bei kleinerer  
Schichtdicke gemessenen Wertes, gibt nun die  
Absorption der Lösung für die Differenz der Schichtdicken  
an. Fehler durch die Absorption des Beutelmaterials  
werden weitgehend ausgeschaltet.

Ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung für  
die automatisierte Probennahme und Probenbereitstellung  
von Wasserproben ist in Fig. 3 dargestellt und  
wird nachfolgend beschrieben.

Das Band für diese Anwendung besteht lediglich aus  
einzelnen, oben offenen Beuteln aus einem thermoplastischen  
Kunststoff. Die Filtration der Proben wird bereits im  
Probennahmegerät durchgeführt.

Das Probennahmegerät besteht aus einer Vorrats-  
pumpe 1 für das leere Band, ein Befüllsystem 2 mit Pumpe,  
Filter und einer Vorrichtung zum Zuschweißen der ge-  
füllten Beutel und einer Aufwickelrolle 3, die sich in  
einer Tiefkühlkammer 4 befindet.

Der Transport und die exakte Positionierung des  
Bandes besorgen zwei über einen Zahnriemen miteinander  
verbundene, elektrisch angetriebene Stachelwalzen  
5 sowie der Kodeleser 6.

Die gesamte Steuerung der Anlage erfolgt über einen  
in der Zeichnung nicht dargestellten Steuerrechner mit  
entsprechender Peripherie.

Zum Befüllen der Beutel werden die oberen Seiten-  
wände mit Saugdüsen auseinandergezogen und eine ab-  
gemessene Menge der filtrierten Probe in den Beutel  
eingefüllt. Dann wird der Beutel durch Zuschweißen  
verschlossen. Das Band wird um einen Abschnitt weiter-  
befördert und die nächste Probe kann abgefüllt werden.

Da die gefüllten Beutel sogleich tiefgekühlt werden,  
können die Proben eine längere Zeit gelagert werden,  
ohne sich wesentlich zu verändern.

In geeigneten Zeitabschnitten wird die Rolle mit den  
gefrorenen Proben entnommen und durch eine leere  
Rolle ersetzt. Die zu den auf der Rolle vorhandenen  
Proben gehörenden Daten (Zeit der Probennahme usw.)  
werden vom Steuerrechner auf einen Datenträger über-  
tragen.

Im Labor wird das Band in einen Probengeber (Fig. 4)  
eingelegt. Die Daten vom Probennehmer werden einge-  
lesen und es wird angegeben, welche Mengen welcher  
Proben in das Analysegerät übertragen werden sollen.  
Der Aufbau des Probengebers ähnelt dem Probennah-  
megerät, allerdings sind hier beide Rollen 1 u. 2 in Kühl-  
kammern 3 untergebracht.

Zwischen Vorratsrolle 1 und der Probenabgabevor-  
richtung 4 ist ein Auftausthermostat 5 angeordnet, in  
dem die gefrorenen Beutel durch Überleiten temperier-  
ten Wassers aufgetaut werden.

Die Probenabgabevorrichtung 4 besteht aus einer  
Druckplatte, einer Widerlagerplatte, einer beweglichen  
Hohlzylinder- und einer Schweißeinrichtung zum Zu-  
schweißen der Einstichstelle.

Zur Probenabgabe an ein Analysegerät wird der be-  
treffende Beutel zunächst im Auftausthermostat aufge-  
taut. Dann wird er in die Probenabgabevorrichtung ge-  
bracht.

Dort wird er zunächst mit der Druckplatte unter  
Druck gesetzt. Die Position der Druckplatte wird für  
eine Kontrolle des Inhalts verwendet. Die Hohlzylinder  
wird eingestochen und Probenflüssigkeit fließt zum  
Analysegerät (z. B. HPLC-Probenschleife). Ist die be-  
nötigte Menge abgegeben worden (ersichtlich aus der  
Bewegung der Druckplatte), wird auch die zweite Beu-

telwand durchstoßen und dadurch der Probenfluß beendet. Die Hohnadel schiebt sich dabei in ein Loch in der Widerlagerplatte. Ein die Hohnadel umgebender, zylinderförmiger Stempel wird auf den Beutel aufgedrückt, so daß die beiden Beutelhälften fest aneinander gedrückt werden. Anschließend werden die beiden Beutelhälften durch Erhitzen der Vorderseite des Stempels miteinander verschweißt. Nach einer Abkühlpause wird zuerst die Hohnadel und dann der Stempel zurückgezogen.

Um mehrere Probenentnahmen zu ermöglichen, wird die Probenentnahme im Datensatz der Probe vermerkt. Außerdem wird die entnommene Menge registriert. Bei der nächsten Probenentnahme aus diesem Beutel wird dann der Beutel etwas in Transportrichtung verschoben, so daß die Nadel an einer nichtverschweißten Stelle eingestochen werden kann.

#### Patentansprüche

1. System zur automatischen Probenentnahme, Probenbereitstellung und Probenvorbereitung für die Analyse fester und flüssiger Proben, bestehend aus Probenträger und Handhabungsautomat für den Probenträger, wobei als Probenträger ein vorzugsweise zum einmaligen Gebrauch vorgesehenes Band mit einer Vielzahl von eingeförmten Beuteln zur Probenaufnahme, gegebenenfalls einer oder mehrerer Perforation(en) zum Transport des Bandes, sowie gegebenenfalls einer maschinenlesbaren Informationsspur zur automatischen Zuordnung von Proben und Beuteln bei der Befüllung und der Analyse verwendet wird, dadurch gekennzeichnet, daß Band und Beutel durch zweckmäßige Wahl von Material und Abmessungen eine ausreichende Elastizität aufweisen, so daß das Band mit leeren oder nur teilweise gefüllten Beuteln platzsparend aufgerollt sowie auf einfache Weise durch den Handhabungsautomat transportiert werden kann und durch Kraftausübung auf den jeweils bearbeiteten Beutel in geeigneten Arbeitsstationen die Zerkleinerung fester Proben, die Dispergierung und Auflösung von zerkleinerten oder pulverförmigen Proben in einem Lösungsmittel, die Verdünnung und homogene Vermischung flüssiger Proben mit einer anderen Flüssigkeit oder der Transport der Flüssigkeit aus dem Beutel z. B. in das Analysengerät ermöglicht wird.

2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der einzelne Beutel jeweils mit einem oder mehreren anderen Beuteln durch Kanäle über zwischengeschaltete Baugruppen zur weiteren Behandlung der Flüssigkeiten wie z. B. Filter verbunden ist.

3. System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Kanäle so ausgebildet sind, daß sie sich durch einen beweglichen Stempel, der seitlich gegen den Kanal drückt, verschließen lassen, wobei eine feststehende Platte als Widerlager dient.

4. System nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die dosierte Abgabe der flüssigen Probe durch eine angeschlossene Entnahmeleitung durch kontrollierten seitlichen Druck auf den Beutel erfolgt, wobei die Bewegung der Druckplatte zusammen mit den bekannten Beutelmessungen zur Volumenkontrolle herangezogen wird.

5. System nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die dosierte Abgabe der flüssigen

Probe durch eine angeschlossene Entnahmeleitung durch kontrolliertes Durchziehen des Beutels durch einen engen, die beiden Beutelseiten aneinanderpressenden Spalt erfolgt, wobei die Bewegung des Beutels durch den Spalt zusammen mit den bekannten Beutelmessungen zur Volumenkontrolle herangezogen wird.

6. System nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anschluß der Entnahmeleitung durch Einstechen einer Hohnadel in den Beutel erfolgt, gegebenenfalls nachdem dieser unter Druck gesetzt und dadurch an der Einstichstelle aufgebläht worden war.

7. System nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß zum Wiederverschließen des Beutels nach einer teilweisen Probenentnahme die Rückseite des Beutels durch weiteres Verschieben der Nadel ebenfalls durchstoßen wird, der Beutel eventuell entspannt wird und die beiden Beutelseitenwände an der Durchstichstelle zusammengepreßt, die Nadel entfernt und die Beutelwände ringförmig miteinander verschweißt werden.

8. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zum leichteren manuellen oder automatischen Einfüllen von Probe oder Reagenzien eine oder beide Beutelseiten mit Vakuumsaugnapfen und gegebenenfalls einem zusätzlichen Antrieb zur Seite gezogen werden.

9. System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die spektralphotometrische Analyse der Probe mit Hilfe eines Lichtleiterphotometers erfolgt, wobei die Endstücke der Lichtleiter derart auf beiden Seiten des unter Druck stehenden Beutels aufgesetzt werden, daß durch verändern des Abstandes der beiden Endstücke die durchstrahlte Flüssigkeitsschichtdicke eingestellt werden kann. Dabei wird bei mindestens zwei Schichtdicken gemessen und mit den bekannten Gesetzmäßigkeiten der durch die Beutelwand sowie durch Schwankungen im optischen System hervorgerufene Fehler beseitigt. Anstelle der Lichtleiterendstücke können auch bewegliche Fenster aus einem lichtdurchlässigen Material verwendet werden, wenn der Beutel durch den Strahlengang eines Photometers geführt wird.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

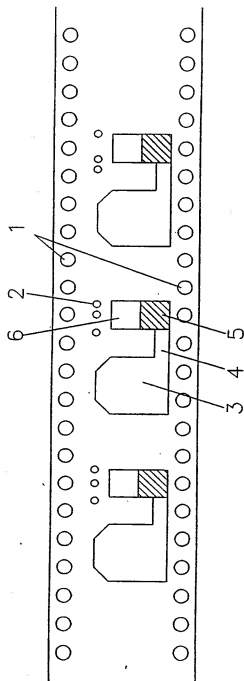


Fig. 1 \*

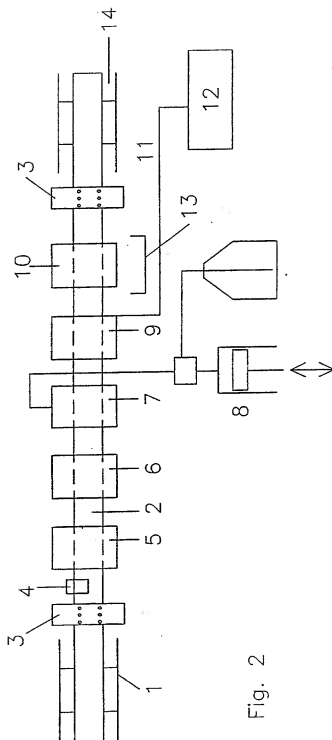


Fig. 2

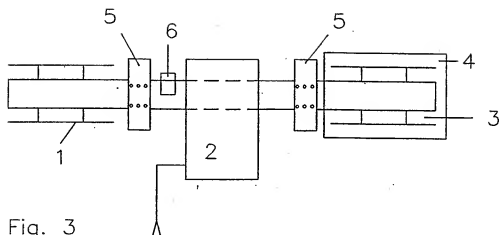


Fig. 3



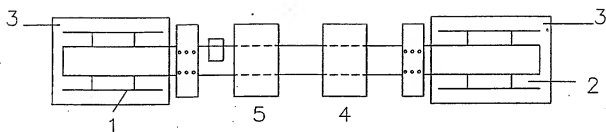


Fig. 4